

AN 2003:10119 CAPLUS Full-text  
DN 138:61358  
TI Fluidized-bed granulation-coating process using spray gun  
IN Sakamoto, Hiroshi  
PA Powrex K. K., Japan  
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp.  
CODEN: JKXXAF  
DT Patent  
LA Japanese  
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 2003001091	A2	20030107	JP 2001-193291	20010626
PRAI JP 2001-193291		20010626		

AB The process involves granulating material particles having broad particle size distribution and average particle size 20-150  $\mu\text{m}$  in a fluidized-bed chamber with binders, etc., dissolved, dispersed, or suspended in aqueous liqs. (water content  $\geq 50\%$ ) at sprayable concns. so that fine particles having smaller particle size than the average particle size are mainly granulated and granulation of particles having larger particle size than the average particle size is suppressed to form particles having average particle size 50-200  $\mu\text{m}$ , smoothing the surfaces of the resulting particles by mixing with binders, etc., and other materials (which may include main agents) dissolved, dispersed, or suspended in aqueous liqs. (water content  $\geq 50\%$ ) to form core particles, and coating the core particles in the same chamber with film-forming liqs., etc., dissolved, dispersed, or suspended in aqueous liqs. (water content  $\geq 50\%$ ). Theophylline (850 g; having average particle size 30-50  $\mu\text{m}$  and complex surface shape) was granulated with 200 g trehalose dissolved in 1000 g aqueous solution containing 5% TC-5E (hydroxypropyl Me cellulose) and the resulting core particles (average particle size 150  $\mu\text{m}$ ) were coated with 2300 g aqueous dispersion containing 20% Aquacoat (Et cellulose) to give controlled-release granules.

IT 9004-65-3, TC 5E  
RL: PEP (Physical, engineering or chemical process); PYP  
(Physical

process); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PROC  
(Process);

USES (Uses)

(binder; fluidized-bed spray granulation-coating process)

RN 9004-65-3 CAPLUS

CN Cellulose, 2-hydroxypropyl methyl ether (9CI) (CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 9004-34-6

CMF Unspecified

CCI PMS, MAN

\*\*\* STRUCTURE DIAGRAM IS NOT AVAILABLE \*\*\*

CM 2

CRN 67-56-1

CMF C H<sub>4</sub> O

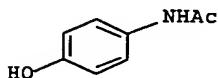
H<sub>3</sub>C—OH

CM 3

CRN 57-55-6  
CMF C<sub>3</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub>



IT 103-90-2, Acetaminophen  
RL: PEP (Physical, engineering or chemical process); PYP  
(Physical  
process); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PROC  
(Process);  
USES (Uses)  
(fluidized-bed spray granulation-coating process)  
RN 103-90-2 CAPLUS  
CN Acetamide, N-(4-hydroxyphenyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



none

none

none

PN - JP2003001091 A 20030107  
 PD - 2003-01-07  
 PR - JP20010193291 20010626  
 OPD - 2001-06-26  
 TI - FLUIDIZED BED GRANULATING AND COATING METHOD  
 IN - SAKAMOTO HIROSHI  
 PA - POWREX KK  
 IC - B01J2/16 ; A61J3/06 ; B01J2/00 ; B01J2/28  
© WPI / DERWENT

TI - Fluid bed granulation-coating method used when manufacturing fine granule, such as pharmaceutical, involves dissolving, dispersing and suspending nuclear particle to water-based liquid  
 PR - JP20010193291 20010626  
 PN - JP2003001091 A 20030107 DW200313 B01J2/16 007pp  
 PA - (POWR-N) POWREX KK  
 IC - A61J3/06 ; B01J2/00 ; B01J2/16 ; B01J2/28  
 AB - JP2003001091 NOVELTY - Nuclear particle using film agent liquid is dissolved, dispersed, and suspended to a water-based liquid after coating is processed within the same processing container (3). The nuclear particle is manufactured by performing a process which smooths the surface of a particle using a binder dissolved, dispersed, and suspended by water-based liquid.  
     - USE - Used when manufacturing fine granule, such as pharmaceutical, agrochemical, foodstuffs.  
     - ADVANTAGE - Processing time is shortened, and quantity of spray liquid is reduced.  
     - DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows the fragmentary sectional view of the principal portion of a fluid bed apparatus used in the fluid bed granulation-coating method.  
     - Processing container 3  
     - (Dwg.1/5)

OPD - 2001-06-26

AN - 2003-135799 [13]

PN - JP2003001091 A 20030107  
 PD - 2003-01-07  
 AP - JP20010193291 20010626

none

none

none

IN - SAKAMOTO HIROSHI

PA - PAURETSUKU:KK

TI - FLUIDIZED BED GRANULATING AND COATING METHOD

AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To make the time for treatment shorter and the liquid rate of spraying lower.

- SOLUTION: Raw material particles of 20 to 150  $\mu\text{m}$  in the average grain size having a wide grain size distribution are fed into a treating vessel of fluidized bed equipment and while particulates below an average grain size are mainly granulated by using binders, etc., dissolved, dispersed and suspended to a concentration at which the binders, etc., are sprayable to an aqueous liquid (water:  $\geq 50\%$ ), the granulation of the particles above the average grain size is suppressed and the particles of 50 to 200  $\mu\text{m}$  in the average grain size are manufactured. The particles are thereafter subjected to the treatment to smooth the surface shapes of the particles by using the binders, etc., dissolved, dispersed and suspended to the aqueous liquid (water:  $\geq 50\%$ ) and other materials (containing chief agent in some case), by which the nuclear particles are manufactured. The nuclear particles are thereafter subjected to coating treatment by using the film agent liquids, etc., dissolved, dispersed and suspended in the aqueous liquid (water:  $\geq 50\%$ ).

I - B01J2/16 ;A61J3/06 ;B01J2/00 ;B01J2/28

none

none

none

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-1091

(P2003-1091A)

(43)公開日 平成15年1月7日(2003.1.7)

(51)Int.Cl.

B 01 J 2/16

A 61 J 3/06

B 01 J 2/00

2/28

識別記号

F I

B 01 J 2/16

A 61 J 3/06

B 01 J 2/00

2/28

コード(参考)

4 G 0 0 4

D

L

B

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全7頁)

(21)出願番号

特願2001-193291(P2001-193291)

(22)出願日

平成13年6月26日(2001.6.26)

(71)出願人 591011384

株式会社パウレック

大阪府大阪市中央区備後町3丁目3番11号

(72)発明者 坂本 浩

大阪府堺市御池台2丁目4番13号

(74)代理人 100064584

弁理士 江原 省吾 (外3名)

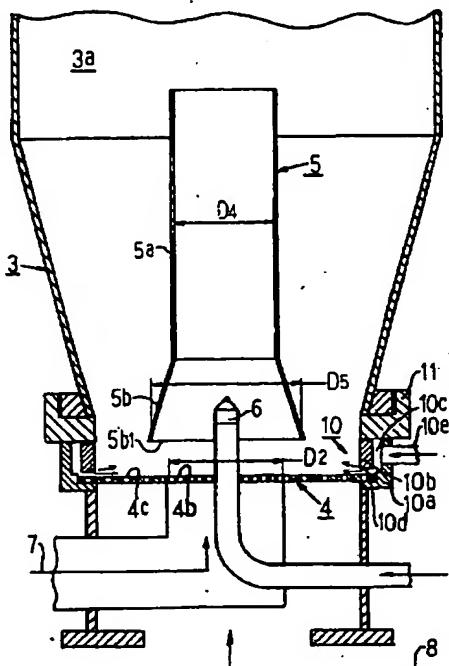
Fターム(参考) 4G004 AA02 BA02 KA05 NA01 NA03

(54)【発明の名称】 流動層造粒・コーティング方法

(57)【要約】

【課題】 处理時間の短縮、スプレー液量の削減等

【解決手段】 粒度分布が広く、平均粒子径が $20\text{ }\mu\text{m}$ ～ $150\text{ }\mu\text{m}$ の原料粒子を流動層装置の処理容器内に投入し、処理容器内で、平均粒子径以下の微粒子を重点的に、水系液(水: 50%以上)にスプレー可能な濃度に溶解・分散・懸濁させた結合剤等を用いて造粒しつつ、平均粒子径以上の粒子の造粒は抑制して、平均粒子径が $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ $200\text{ }\mu\text{m}$ の粒子を製造する。その後、水系液(水: 50%以上)に溶解・分散・懸濁させた結合剤等および他の材料(主薬を含む場合もある。)を用いて、粒子の表面形状を滑らかにする処理を行って核粒子を製造し、その後、前記と同じ処理容器内で、水系液(水: 50%以上)に溶解・分散・懸濁させた膜剤液等を用いて、核粒子にコーティング処理を行う。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 流動層装置の処理容器内に粉粒体粒子の流動層を形成しつつスプレーガンからスプレー液のミストを噴霧して造粒又はコーティング処理を行う流動層造粒・コーティング方法において、

粒度分布が広く、平均粒子径が $20\text{ }\mu\text{m}$ ～ $150\text{ }\mu\text{m}$ の原料粒子を前記流動層装置の処理容器内に投入し、前記処理容器内で、平均粒子径以下の微粒子を重点に、水系液（水：50%以上）にスプレー可能な濃度に溶解・分散・懸濁させた結合剤等を用いて造粒しつつ、平均粒子径以上の粒子の造粒は抑制して、平均粒子径が $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ $200\text{ }\mu\text{m}$ の粒子を製造し、その後、水系液（水：う0%以上）に溶解・分散・懸濁させた結合剤等および他の材料（主薬を含む場合もある。）を用いて、前記粒子の表面形状を滑らかにする処理を行って核粒子を製造し、その後、前記と同じ処理容器内で、水系液（水：う0%以上）に溶解・分散・懸濁させた膜剤液等を用いて、前記核粒子にコーティング処理を行うことを特徴とする流動層造粒・コーティング方法。

【請求項2】 流動層装置の処理容器内に粉粒体粒子の流動層を形成しつつスプレーガンからスプレー液のミストを噴霧して造粒又はコーティング処理を行う流動層造粒・コーティング方法において、表面形状が複雑で、かつ、粒度分布が広い（微粒子の含有割合が多い）原料粒子のコーティングの前処理として、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下の微粒子を重点に、水系結合剤（溶解・分散・懸濁）を用いて粒子成長させ、さらに表面形状を滑らかにして核粒子を製造することを特徴とする流動層造粒・コーティング方法。

【請求項3】 前記原料粒子が難流動性であり、流動化助剤を0～5%添加して解碎・整粒して初期流動を促進させることを特徴とする請求項1又は2記載の流動層造粒・コーティング方法。

【請求項4】 前記流動層装置が、転動、攪拌、噴流の1種以上を伴う複合型流動層装置であることを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の流動層造粒・コーティング方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、農薬、食品等の細粒、顆粒等を製造する際に用いられる流動層造粒・コーティング方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】流動層装置は、一般に、処理容器の底部から導入した流動化空気によって、処理容器内に粉粒体粒子の流動層を形成しつつ、スプレーガンからスプレー液（結合液、膜剤液等）のミストを噴霧して造粒又はコーティング処理を行うものである。この種の流動層装置の中で、粉粒体粒子の転動、噴流、及び攪拌の1種以上を伴うものは複合型流動層装置と呼ばれている。また、

スプレー方式としては、流動層の上方から下方向にスプレー液を噴霧する方式（トップスプレー方式）、処理容器の底部から上方向にスプレー液を噴霧する方式（ボトムスプレー方式）、処理容器の側部（底部に近い側）から接線方向にスプレー液を噴霧する方式（タンジェンシャルスプレー方式）がある。

【0003】図4は、粉粒体粒子の噴流を伴う複合型流動層装置の一構造例（通称「ワースター」）を示している。この流動層装置は、処理容器3'の中央部にドロフトチューブラ'を設置し、該チューブラ'内を上昇する気流に乗せて粉粒体粒子に上向きの流れ（噴流）を起こさせると共に、処理容器3'の底部中央に設置したスプレーガン6'から該チューブラ'内の粉粒体粒子に向けて上方向に膜剤液、薬剤液等のスプレー液を噴霧してコーティング処理を行うものである（ボトムスプレー方式）。

【0004】処理容器3'の上部にはフィルター室7'が設けられており、給氣ダクト8'から処理容器3'内に導入された流動化空気は、粉粒体粒子の流動及び噴流に寄与した後、処理室3'内を上昇してフィルター室7'に入り、さらにフィルター室7'に設置されたバグフィルター9'を通じて排氣ダクト10'に排気される。その際、排氣中に混じった微粉粒子（原料粉末の摩擦粉やスプレー液中の固形成分が乾燥固化して生成された微粉等）はバグフィルター9'によって捕獲され、外部への排出が防止される。

【0005】この流動層装置によれば、コーティングゾーンに大量の粉粒体粒子を高速で送り込むことができる。いわゆるスプレードライ現象（スプレー液のミストが粉粒体粒子に付着せずに乾燥して粉塵化する現象）や粒子同士の二次凝聚が起こりにくく、微粒子に対して収率の良いコーティング処理が可能である。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】医薬品等の製造現場において、原料微小粒子の取り扱いは、次のような重要課題を抱えている。

【0007】①微粉末は、付着・凝集性が強く、ハンドリングや含量不均一に難点が生じやすく、改善が望まれている。

【0008】②苦味の強い、もしくは活性度の高い化合物の表面を、他の物質で被覆・コーティングすることが望まれているが、平均粒子径が $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下の微粒子は、その表面積が大きく、付着・凝集性の強いことから、その処理が困難であった。

【0009】③例えば、 $300\text{ }\mu\text{m}$ の粒子と $30\text{ }\mu\text{m}$ の粒子とでは、重量が同じであれば、表面積は10倍異なる。医薬品のコーティングでは、被覆された薬物の溶出制御が目的であるため、被覆した膜剤の厚みが基準になるが、表面積が増加すると、それに比例して膜剤が増加する。従って、粒子径が1：10の粒子に必要な膜剤量

は10倍になる。

【0010】④工業生産現場で、膜剤量が増加することは生産効率に直結し、生産性の低下につながる。

【0011】⑤例えば、テオフィリン、カフェイン、アセトアミノフェン、アスピリン、アルコルビン酸、マレイン酸トリメチル・イブプロフェン等の医薬品原末で、平均粒子径が $150\mu\text{m}$ 以下の微粒子コーティング等の表面被覆、改質は極めて困難であった。

【0012】本発明は、上記課題の解決を目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、本発明は、流動層装置の処理容器内に粉粒体粒子の流動層を形成しつつスプレーガンからスプレー液のミストを噴霧して造粒又はコーティング処理を行う流動層造粒・コーティング方法において、粒度分布が広く、平均粒子径が $20\mu\text{m} \sim 150\mu\text{m}$ の原料粒子を前記流動層装置の処理容器内に投入し、前記処理容器内で、平均粒子径以下の微粒子を重点に、水系液（水：50%以上）にスプレー可能な濃度に溶解・分散・懸濁させた結合剤等を用いて造粒しつつ、平均粒子径以上の粒子の造粒は抑制して、平均粒子径が $50\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ の粒子を製造し、その後、水系液（水：50%以上）に溶解・分散・懸濁させた結合剤等および他の材料（主薬を含む場合もある。）を用いて、前記粒子の表面形状を滑らかにする処理を行って核粒子を製造し、その後、前記と同じ処理容器内で、水系液（水：50%以上）に溶解・分散・懸濁させた膜剤液等を用いて、前記核粒子にコーティング処理を行うことを特徴とする流動層造粒・コーティング方法を提供する。

【0014】また、本発明は、流動層装置の処理容器内に粉粒体粒子の流動層を形成しつつスプレーガンからスプレー液のミストを噴霧して造粒又はコーティング処理を行う流動層造粒・コーティング方法において、表面形状が複雑で、かつ、粒度分布が広い（微粒子の割合が多い）原料粒子のコーティングの前処理として、 $50\mu\text{m}$ 以下の微粒子を重点に、水系結合剤（溶解・分散・懸濁）を用いて粒子成長させ、さらに表面形状を滑らかにして核粒子を製造することを特徴とする流動層造粒・コーティング方法を提供する。

【0015】上記構成において、原料粒子が難流動性である場合、流動化助剤を0～5%添加して解碎・整粒して初期流動を促進させることができる。

【0016】また、上記の流動層装置として、転動、攪拌、噴流の1種以上を伴う複合型流動層装置を採用することができる。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施形態を図面に従って説明する。

【0018】図1は、この実施形態で用いる流動層装置（複合型流動層装置：通称ワースター）の主要部を示し

ている。

【0019】処理容器3は、例え上方部分が円筒状、下方部分が円錐筒状をなし（上方部分が円錐筒状、下方部分が円筒状の場合もある。）、処理室3aの上部空間に図示されていないフィルター室（図5参照）が設置され、処理室3aの底部にパンチングメタル等の多孔板で構成された気体分散板4が配設される。通常、気体分散板4の上面には金網等が装着され（図示省略）、処理室3a内の粉粒体粒子が気体分散板4の開口から落下しないように配慮されている。また、気体分散板4と所定の距離を隔ててドラフトチューブ（案内管）5が設置され、さらに気体分散板4の中央部を貫通してスプレーガン6が上向きに設置される。

【0020】図2に示すように、気体分散板4は、中央部にスプレーガン6を挿通するための貫通穴4aを有し、貫通穴4aの外周に開口率（その領域の総面積に占める開口の総面積の割合）の大きな中央領域4b、中央領域4bの外周に開口率の小さな周辺領域4cを有する。貫通穴4aの外径はD1、中央領域4bの外径はD2、周辺領域4cの外径はD3である。また、中央領域4bの開口率は例えば16～55%、周辺領域4cの開口率は例えば1.5～16%である。

【0021】図1に示すように、ドラフトチューブ5は、上方部分に円筒部5a、下方部分に、下方に向かって拡大した円錐筒状の下端開口部5bを有する。円筒部5aの直径はD4、下端開口部5bの最大直径（開口部5bの直径）はD5である。円筒部5aの断面積A4（=πD4²）と、下端開口部5bの最大断面積A5（開口部5bの面積=πD5²）は、例えば1.5～A5/A4の関係を有するように設定する。

【0022】ドラフトチューブ5は、図示されていない脚部材によって処理容器3に支持され、下端開口部5bが所定距離を隔てて、気体分散板4の中央領域4bと対向する。尚、ドラフトチューブ5は、下端開口部5bと気体分散板4との間の距離が処理条件等に応じて自在に調節可能なように設置される。

【0023】ドラフトチューブ5の下端開口部5bの最大断面積A5（=πD5²）と、気体分散板4の中央領域4bの面積A2（=π(D2²-D1²)）は、A2≤A5、例えば0.4≤A2/A5≤0.9の関係を有するように設定する。

【0024】流動化空気は、気体分散板4を介して底部から処理室3a内に導入する。この実施形態では、気体分散板4の中央領域4bと周辺領域4cに対して、それぞれ独立した給気経路7、8から流動化空気を供給する構成にしてある。すなわち、気体分散板4の中央領域4bには給気経路7を介して流動化空気を供給し、周辺領域4cには給気経路8を介して流動化空気を供給する。流動化空気の温度、風量等の給気条件は、給気経路7、8のそれについて独立して制御する。尚、給気経路

7、8は共通の経路とすることもできる。

【0025】給気経路7から供給された流動化空気は、気体分散板4の中央領域4bから噴出し、下端開口部5bの開口5b1からドラフトチューブ5内に流入して、該チューブ5内に上昇気流を生成する。このドラフトチューブ5内に流入する大量の流動化空気によってエゼクター効果が生じ、周辺部の粉粒体粒子が下端開口部5bの開口5b1から該チューブ5内に引き込まれ、該チューブ5内の上昇気流に乗って噴流層を形成する。一方、給気経路8から供給された流動化空気は、気体分散板4の周辺領域4cから噴出するが、周辺領域4cの開口率が小さいために、この領域4cから噴出する流動化空気の風量・風速は、中央領域4bから噴出する流動化空気よりも小さくなる。そのため、ドラフトチューブ5の上端開口から流出した粉粒体粒子は、処理室3a内をある程度上昇した後、下降し、ドラフトチューブ5と処理容器3の壁面との間の空間部を通って気体分散板4の近傍に達し、エゼクター効果によって下端開口部5bの開口5b1から再びドラフトチューブ5内に引き込まれる。このようにして、処理容器3内で粉粒体粒子の流動循環が行われる。

【0026】また、この実施形態では、処理室3aの底部における粒子滞留を効果的に防止するために、処理室3aの底部外周に気体噴出手段10を設けている。気体噴出手段10は、例えば、外側リング10aと、内側リング10bと、外側リング10aと内側リング10bとの間に形成された環状のチャンバー10cと、内側リング10bの下方に形成された環状のスリット10dと、チャンバー10cに圧縮空気を供給する給気配管10eと、圧縮空気の供給圧力を調整する圧力調整器(図示省略)とで構成される。給気配管10eを介してチャンバー10cに供給された圧縮空気が、スリット10dから処理室3aの底部に噴出し、ドラフトチューブ5の外側に滞留した凝集粒子を分散して、ドラフトチューブ5内への循環を促進する。また、スリット10dから噴出した圧縮空気は、二次凝集を起こした粒子を分散して、団粒の発生を一層効果的に防止する。尚、チャンバー10cへの圧縮空気の供給は連続的に行っても良いが、例えばタイマーと電磁弁等を用いて断続的に行っても良い。また、スリット10dは環状に限らず、周方向に区画されたものでも良い(チャンバー10cも同様)。

【0027】スプレーガン6は、ドラフトチューブ5内の上昇気流(噴流)に乗って上昇する粉粒体粒子に向けて下方から上方にスプレー液(膜剤液、薬剤液等)を噴霧するものである。スプレーガン6から噴霧されるスプレー液のミスト中の基材成分が粉粒体粒子の表面に付着して被覆層が形成される。

【0028】図1に示す流動層装置に代えて、図3に示す流動層装置(複合型流動層装置:ワースター)を用いることもできる。この流動層装置が図1に示す構成と異

なる点は、ガイドチューブ15と仕切カラー16を備えていることである。

【0029】この流動層装置において、ガイドチューブ15は、上方に向かって縮小した短円錐筒状をなしている。ガイドチューブ15の下端開口は、気体分散板4の中央領域4bの外径D2と等しい(又は略等しい)内径を有し、気体分散板4の上面に適宜の手段で固定される。ガイドチューブ15の上端開口は、ドラフトチューブ5の下端開口部5bの開口5b1と対向する位置にある。ガイドチューブ15を配置したことにより、気体分散板4の中央領域4bから噴出する流動化空気に、ドラフトチューブ5の下端開口部5bに向かう流れの方向性が与えられる。そのため、エゼクター効果が一層高まり、ドラフトチューブ5内に引き込まれる粒子の濃度が一層高まる。尚、ガイドチューブ15は、上方に向かって拡大した短円錐筒状、あるいは、短円筒状としても良い。また、高さ寸法を自在に調整できるように設置するのが良い。

【0030】仕切カラー16は、例えば円筒状のもので、スプレーガン6の外周を所定の間隔を隔てて包囲するように設置される。仕切カラー16の下端開口は、気体分散板4の中央領域4bの上面に適宜の手段で固定される。仕切カラー16の上端開口は、スプレーガン6の先端(噴出口)と同じ高さ位置か、あるいは、それよりも上方位置にある。仕切カラー16を配置することにより、スプレーガン6の外周との間に環状の気体通路16aが形成される。そして、この気体通路16aに沿って上昇する空気流によって、スプレーガン6の先端周辺領域における、噴霧化空気の高速流による粒子の粉碎が防止されると共に、十分に微粒化されていないスプレー液ミストが粒子に接触することによる凝集(団粒)の発生が防止される。また、スプレーガン6の先端が気体通路16aに沿って上昇する空気流によって常に覆われるため、粒子付着によるスプレーガン6の噴出口の汚れや閉塞が起こりにくく、長時間に亘って安定した処理操作が可能となる。尚、仕切カラー16は、高さ寸法を自在に調整できるように設置するのが良い。

【0031】尚、以上の流動層装置において、ドラフトチューブ5を、図4に示すものと同様の円筒状にしても良い。

### 【0032】

【実施例】テオフィリン、カフェイン、アセトアミノフェン、アスピリン、アルコルビン酸、マレイン酸トリメチジン・イブプロフェン等、あるいは乳糖等の医薬品原末粒子で、平均粒子径が150μm以下の微粒子は、流动性が極めて悪く、円滑なコーティング操作が困難である。

【0033】例えば、テオフェリンは、図5(上)に示すように、平均粒子径が30~50μmで、針状結晶等で表面形状も複雑で、従って表面積も大きく均質な溶出

制御を行うのに必要な膜剤も大量になる。このため、コーティング時間も、蒸発速度の大きなエタノール系膜剤（膜剤：エチルセルロース5%溶液）を用いて30～80時間かけてコーティング処理を行って、徐放性粒子を生産しているのが実状である。ここで用いるエタノール系膜剤量は、テオフェリン1kgに対して、7kg～11kgを使用している。エタノールは高価であり、防爆型電気設備が必要となる。さらに、環境負荷の問題もある。

【0034】本実施例では、上述した流動層装置を用いて、テオフェリンの初期仕込量850gにHPMC(TC-5E)5%水溶液1000gに多糖類(トレハロース)を200g添加(溶解)して予備造粒を行い、図2(下)に示す核粒子を3時間の処理時間で得た。こうして得られた核粒子の平均粒子径は150μmで、75μm以下の微粒子は3%以下であった。また、表面積は原料粉末の約1/3～1/5となり、表面状態も滑らかで、コーティングに適した核粒子が得られ、また必要な膜剤量も少なくて済んだ。

【0035】蒸発速度の大きいエタノールを用いても、エチルセルロースの固形分濃度がう%程度で(これ以上の固形分濃度では、粘度が高く、コーティングに必要なミスト径で噴霧することが困難である。)、スプレー速度は15～20g/mi<sup>2</sup>minと大であるが、膜剤の固形分の単位時間における付着量は少ない。

【0036】本実施例は、得られた表面積が約1/3～1/5の核粒子で、固形分濃度20%Kエチルセルロース系水分散液(アクアコート)2300gをスプレー速度7～8g/mi<sup>2</sup>min、スプレー時間5時間でスプレー添加した。見掛けのスプレー速度は遅いが、固形分濃度が20%と高いので、固形分の実質付着率は高い。その後、熱処理+乾燥+冷却を1時間行い、同等な溶出速度の徐放性粒子を得た。この結果、全工程時間を大幅に短縮できた。

【0037】苦味が強く、75μm以下の微粒子を25%含む、平均粒子径150μmアセトアミノフェン(マリンクロット社:高密度粉)も、TC-5E(固形分濃度5%の水溶液)を用い、アセトアミノフェンに対して、5%の固形分をスプレー添加により予備造粒して、75μm以下の微粉末が3%以下で、平均粒子径が180μmの核粒子を調整して、固形分濃度20%のアクアコートを用いてスプレーコーティングすることで、口腔内で約40時間苦味を抑制できた。

【0038】水系液中に、高分子結合剤・膜剤等とともに、溶解・分散・懸濁させた他の粒子は、例えばマンニット、トレハロース等の多糖類やタルク、乳糖、砂糖等のように原料粉末の物性に応じて選択する。これらの液をスプレーにより添加することで、原料粒子中の平均粒

子径(50%粒子径)以下の微粒子を対象に粒子成長を行い、引き続き粒子表面の平滑化を行い、粒度分布がシャープな核粒子を調整する。この核粒子に高分子膜剤等を被覆して、薬物の苦味マスク・徐放性を付与する。

【0039】これら医薬品原末に、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC(ポリビニールアルコール)等を水系液に溶解させ、必要に応じてこの溶液に他の物質(例えば、多糖類、タルク、乳糖など、場合によっては主薬)を溶解もしくは分散・懸濁させて上記粒子にスプレー添加し、原料粒子の流動状態、スプレー速度、スプレー液滴径、操作温度を調節することで、原料粒子中の微粒子を重点的に、相互付着等を行い粒子成長させる。ここで、操作条件を適切に制御することで、原料粒子中の大きな粒子の成長は抑制し、微粒子のみを粒子成長させることができる。そして、その後の工程で、造粒物の表面形状を滑らかにすることで、後工程のコーティング時間を大幅に短縮することができる。

#### 【0040】

【発明の効果】本発明は、以下に示す効果を有する。

【0041】(1) 水系のスプレー液を使用するので、安全性が高く、装置及びスプレー液剤の価格が安価になり、環境負荷を低減できる。

【0042】(2) 微粒子は表面積が大きく、溶出制御に必要な膜材料が多くなる。また、微粉末はスプレーゾーンに循環する機会が少なく、コーティング率が悪い。本発明は、コーティングの前の工程で、予備造粒を行い、原料粉末の表面積を小さくするので、少ない膜剤量で溶出制御が可能となる。

【0043】(3) 膜剤量が少なくなることにより、コーティング時間が短縮でき、製造原価の低減になる。

【0044】(4) 複雑な表面形状は、膜の厚みが不安定で、大量の膜剤が必要であるが、核粒子の表面を滑らかにすることにより、膜の厚みが均質化され、溶出制御が容易になる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施形態で用いる流動層装置の主要部を示す部分断面図である。

【図2】気体分散板の平面図である。

【図3】実施形態で用いる他の流動層装置の主要部を示す部分断面図である。

【図4】流動層装置の一般的な構造例を示す断面斜視図である。

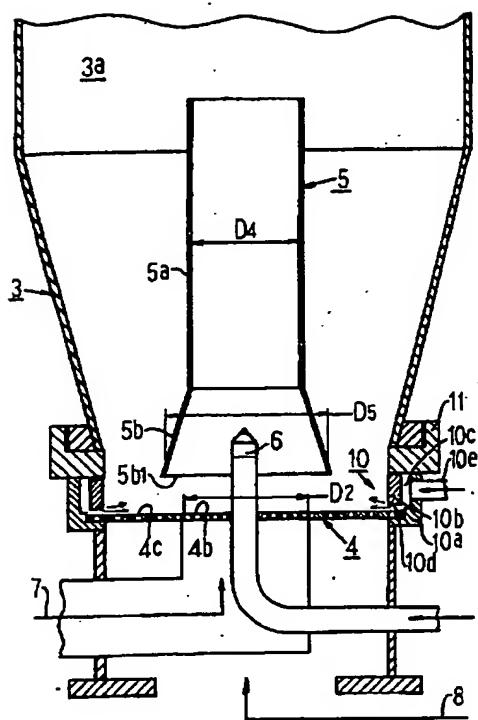
【図5】テオフェリンの原末(上)と予備造粒品(下)の電子顕微鏡写真である。

#### 【符号の説明】

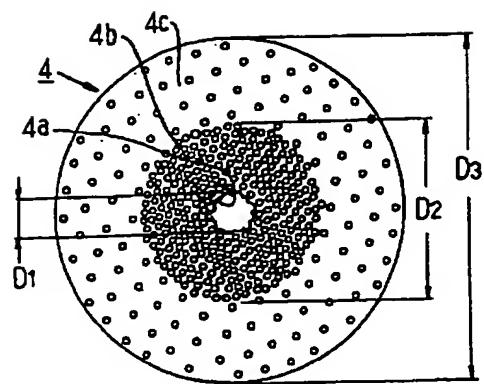
3 处理容器

6 スプレーガン

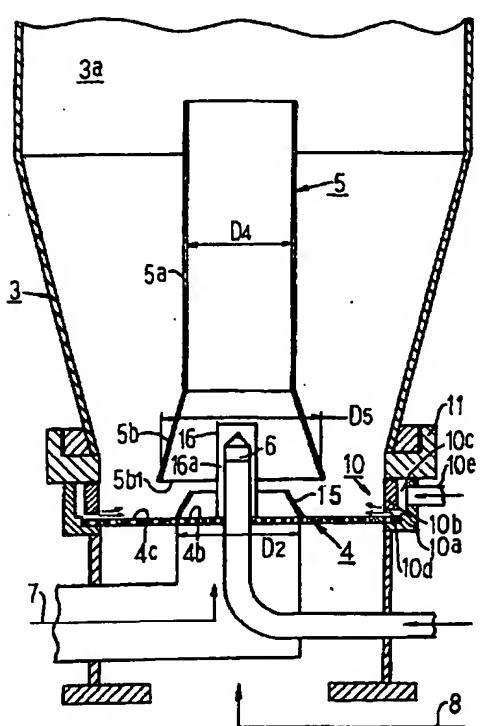
【図1】



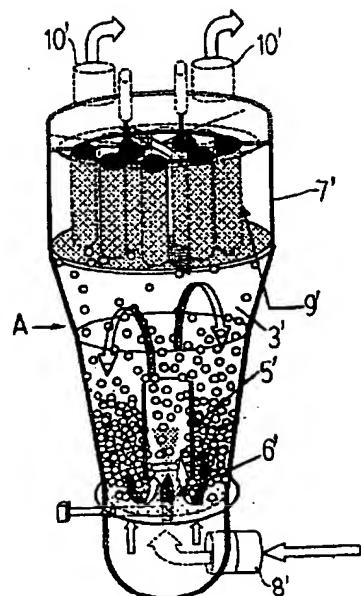
【図2】



【図3】



【図4】



BEST AVAILABLE COPY

【図5】

テオフィリンの原末と予備造粒品の電子顕微鏡写真



テオフィリン原末

針状で表面形状は複雑



テオフィリン予備造粒品

液処方

TC-5E : 5.0 %水溶液

1,000 g

トレハロース : 300g

合計 1,300 g

核粒子に対して、固形分で

20 %レアリング

BEST AVAILABLE COPY